

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D307/83

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99109673.8

[43] 公开日 2001 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1283621A

[22] 申请日 1999.7.5 [21] 申请号 99109673.8

[71] 申请人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市宣武区先农坛街 1 号

[72] 发明人 杨增华 张迎新 冯亦璞

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 程伟

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备光学活性 3-正丁苯胺的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备光学活性正丁苯胺的方法,特别是选择光学活性胺作为拆分试剂,由消旋正丁苯胺或含有不等量的(-)-或(+)-正丁苯胺对映体混合物经化学拆分方法分别获得高纯度旋光活性的(-)-和(+)-正丁苯胺。

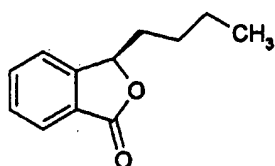
正丁苯胺在抗血小板聚集方面有药物活性,可以改善人或哺乳动物微循环障碍。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

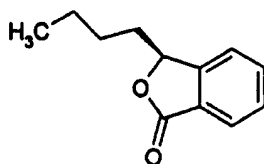
## 权 利 要 求 书

1. 制备如下通式光学活性正丁苯酞的方法，该方法包括以下步骤：



(+)-(R)-3-正丁苯酞

Ia

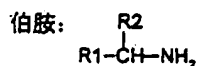











(-)-(S)-3-正丁苯酞

Ib

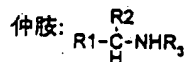
- 1) 将消旋正丁苯酞内酯环或含有不等量的(-)或(+)正丁苯酞对映体混合物在碱性条件下开环解离，解离反应的温度范围应为 10~100℃之间，得一开环碱性化合物；
- 2) 将开环的碱性化合物在 pH 值在 2.0~6.0 之间，酸化成为游离的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸，酸化反应温度在-20~20℃；
- 3) 将游离出的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸以常规操作从上述酸性环境中提取分离并保存于低温 (-20~20℃) 条件下；
- 4) 将分离得到的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与光学活性胺形成非对映异构体盐混合物；
- 5) 将上述非对映异构体盐混合物采用结晶方法分别制备单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐；
- 6) 将上述结晶纯化所得单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐分别解离，在温度范围 0~40℃下，调节 pH 在 1.0~4.0，重新环合分别得到高纯度旋光活性的(-)-正丁苯酞和(+)-正丁苯酞。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的由消旋正丁苯酐或含有不等量的 (-)-或(+)-正丁苯酐对映体混合物经碱性开环解离, 后经酸化并提取分离制备游离的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸;
3. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的用于开环解离消旋正丁苯酐的碱性物质选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠中的一种; 解离反应的溶剂介质选自甲醇、乙醇, 或水, 或醇水混合物中的一种;
4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的用于提取分离游离的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸的溶剂选自: 乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚、正己烷、环己烷中至少一种;
5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的光学活性胺包括以下通式表示的:



其中  $\text{R}^1$  为  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}^2$  为 , , 及其芳香环上具有其它取代基的苯基; 苄基,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , , ,  及其芳香环上具有其它取代基的  $\alpha$ -羟基苄基, , ,  及其芳香环上具有其它取代基的  $\alpha$ -或  $\beta$ -取代萘基, 茛亚甲基,  及其芳香环上具有其它取代基的  $\alpha$ -或  $\beta$ -取代萘基, 茛亚甲基。

以上所述取代基是指  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .



$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  的描述限定同伯胺,  $\text{R}^3$  包括  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

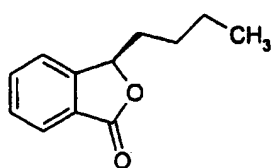
叔胺: 辛可宁(Cinchonine), 辛可尼定(Cinchonidine).

6. 根据权利要求 5 的方法, 其特征在于所述的光学活性胺选自下列胺: 1-(苯基)乙胺, 1-(苯基)丙胺, 2-(苯基)丙胺, 1-( $\alpha$ -萘基)乙胺, 1-( $\beta$ -萘基)乙胺, 2-氨基-1-(苯基)-1,3-丙二醇, 2-氨基-1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇, 2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇;
7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与光学活性胺成盐使用的溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、氯仿、二氯甲烷中至少一种;
8. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的结晶法分离纯化的溶剂选自: 水、甲醇、乙醇、正丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、氯仿、二氯甲烷中至少一种。
9. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的将纯化后得到的单一(-)或(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐水解过程中, 选择下述接触触媒中至少一种: 氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、阴离子交换树脂; 或浓或稀释的盐酸、硫酸、阳离子交换树脂;
10. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于拆分后所得的(+)-或者(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸盐酸化时, 选择下述接触触媒中至少一种: 浓或稀释的盐酸、硫酸、硝酸和阳离子交换树脂;
11. 根据权利要求 10 的方法, 其特征在于酸化反应温度为 0~40℃。

## 说明书

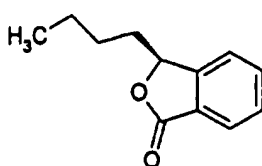
## 制备光学活性 3-正丁苯酞的方法

本发明涉及制备光学活性 3-正丁苯酞（如式 Ia 和 Ib）的方法，特别是通过化学拆分方法制备如下化合物。



(+)-(R)-3-正丁苯酞

Ia



(-)-(S)-3-正丁苯酞

Ib

芹菜甲素[(-)-(S)-3-正丁基苯酞]是从芹菜籽油中提取分离得到的有效成分，具有芹菜香气，为左旋异构体，它和经人工合成方法制备的消旋体 3-正丁苯酞都具有广谱抗惊厥活性，其中消旋体的抗惊活性稍强于天然左旋异构体。后经药理学研究发现，消旋 dl-3-正丁苯酞能够改善脑能量代谢，增加缺血区脑血流量，改善脑供血，缩小脑梗塞面积，保护和修复缺血区脑神经细胞。初步临床研究表明，消旋 dl-3-正丁苯酞对急性和恢复期缺血性脑卒中有明显治疗作用（与安慰剂组比较， $p < 0.01$ ）。正如中国专利申请号 93117148.2 所披露的那样，消旋 dl-3-正丁苯酞是一种结构新颖，具有临床应用前途的预防和治疗缺血性脑卒中的新药。

最新研究表明，(-)-3-正丁苯酞与(+)-3-正丁苯酞在抗血小板凝集功能方面有显著差异，(-)-3-正丁苯酞可以显著改善脑缺血后微循环障碍，且可明显降低激动剂（ADP，花生四烯酸，胶原和凝血酶）引起的小血小板凝集作用，而(+)-3-正丁苯酞则无明显作用。

光学活性 3-正丁苯酞可以从天然植物中提取，或经消旋 dl-3-正丁苯酞拆分，

或由不对称合成途径获得。

现有技术已有报道从天然植物资源芹菜籽油中提取直接得到(-)-3-正丁苯酞  
(1. D.H.R. Barton, et al., J.Chem.Soc., 1963:1916;  $[\alpha]_D = -57^\circ$  ( $c=1.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  
2. T. Yamagishi, et al., Yakugaku Zasshi, 1977, 97:237;  $[\alpha]_D = -59.5^\circ$  ( $c=0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  
3. 杨峻山, 苏亚伦, 药学通报, 1984, 31: 671;  $[\alpha]_D = -61^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )); 和经不对称合成途径可分别获得预先设计的(-)和(+)-3-正丁苯酞。但是通过现有技术最终得到的光学活性产物的光学纯度(旋光活性)不能令人满意, 且不对称合成方法繁杂, 试剂昂贵, 不适于大量制备光学活性 3-正丁苯酞。

为进一步深入研究(-)-3-正丁苯酞的脑保护和抗血小板凝集作用, 将其开发成为疗效更好的预防和治疗心脑血管疾病的手性药物, 并克服上述现有技术的不足之处, 本发明的目的在于提供一种操作简便, 具有实用价值的制备光学活性 3-正丁苯酞的新方法。

本发明人致力于(-)及(+)-3-正丁苯酞的制备, 经过对多种方法途径的研究和比较后, 选择了经由消旋 dl-3-正丁苯酞拆分, 分别得到(-)及(+)-3-正丁苯酞, 并使其成为一种操作简便, 用材简单, 且具有较高实用价值的制备光学活性 3-正丁苯酞的新方法, 尤其是能够在预期的工业化生产实践中, 大量提供具有较高光学纯度和临床应用价值的(-)-3-正丁苯酞的新方法。

本发明所述制备光学活性 3-正丁苯酞的方法为选择光学活性胺作为拆分试剂, 由消旋 dl-3-正丁苯酞或含有不等量的(-)或(+)-3-正丁苯酞对映体混合物经化学拆分方法分别获得高纯度旋光活性的(-)和(+)-3-正丁苯酞。

本发明涉及以下步骤:

—将消旋 dl-3-正丁苯酞内酯环或含有不等量的(-)或(+)-3-正丁苯酞对映体混合物在碱性条件下开环解离, 解离反应的温度范围应为  $10\sim 100^\circ\text{C}$ , 得一开环碱性化合物;

—将开环的碱性化合物在 pH 值  $2.0\sim 6.0$  之间, 酸化成为游离的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸, 酸化反应温度在  $-20\sim 20^\circ\text{C}$ ; 最好为  $0\sim -10^\circ\text{C}$ ;

—将游离出的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸以常规操作从上述酸性环境中提取分离并保存在低温条件下 ( $-20\sim 20^\circ\text{C}$ );

—将分离得到的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与拆分试剂—光学活性胺形成非对映异构体盐混合物;

一将上述非对映异构体盐混合物采用结晶方法，在溶剂中进行分步结晶，分别制备单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐；

一将上述结晶纯化所得单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐分别在碱性或酸性条件下解离，然后酸化调节 pH2.0-4.0，温度范围-20~40℃的条件下，重新环合得到高纯度旋光活性的(-)-3-正丁苯酞和(+)-3-正丁苯酞。

以上所述的操作也可用于由含不等量(-)-或(+)-3-正丁苯酞对映体混合物进一步拆分得到单一对映体的光学活性 3-正丁苯酞。事实上，在具体操作中，往往可以循环利用含不等量(-)-或(+)-3-正丁苯酞对映体混合物重复拆分的方法，以获得尽可能多的单一对映体的光学活性 3-正丁苯酞。

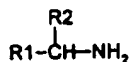
以下是对本发明的更为详尽的描述：

消旋 dl-3-正丁苯酞内酯环解离所用的碱性物质可以选择本领域技术人员公知的化学纯无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾等或化学纯有机碱如甲醇钠、乙醇钠等。所用的溶剂为醇类如化学纯甲醇、乙醇等，或水，或醇水混合物。解离反应的温度范围应控制在 10~100℃之间，反应时间为 0.5~6 小时。

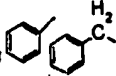
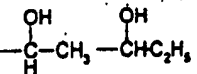
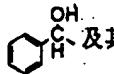




酸化所用的酸是指浓或稀释的盐酸、硫酸等。可以选用水，醇类如甲醇、乙醇等或醇水混合物作溶剂。酸化溶液的 pH 值在 2.0-6.0 之间，另外要严格控制酸化反应温度在 20℃以下（-20~20℃；最佳为-10~0℃）。经酸化后游离出的 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸用醚类如乙醚，酯类如乙酸乙酯，氯代烷类如氯仿、二氯甲烷，芳香烃类如苯、甲苯等溶剂使用公知的方法提取分离，以上操作及提取分离所得含有游离 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸的溶液应保持在 20℃以下，一般为-20~20℃。




成盐反应所采用的溶剂同上述提取分离消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸的溶剂。所采用的与消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸形成非对映异构体盐混合物的拆分试剂—旋光活性胺为具有光学活性的左旋或右旋的伯胺、仲胺或叔胺，其特征为分子中须具有一个或一个以上的手性中心。

伯胺：



其中 R<sup>1</sup> 为 -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $-\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

$-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}^1$  为  及其芳香环上具有其它取代基的苯基, 苄基,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , ,  及其芳香环上具有其它取代基的  $\alpha$ -羟基苄基, , , ,  及其芳香环上具有其它取代基的  $\alpha$ -或  $\beta$ -取代萘基, 蔡亚甲基。

以上所述取代基是指  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ , ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_2\text{H}_5$ , , , 仲胺:  $\text{R}^1-\text{C}(\text{H})(\text{R}^2)-\text{NHR}_3$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  的描述限定同伯胺,  $\text{R}^1$  包括  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

叔胺: 辛可宁(Cinchonine), 辛可尼定(Cinchonidine)。

在上述光学活性胺中, 拆分效果较好、更为经济的胺为(-)-或(+)- $\alpha$ -苯乙胺。同时需要指出的是, 拆分所用的光学活性胺以适当的方法回收后, 其光学纯度依然保持, 均可循环用于下次拆分操作。

本技术领域内的普通技术人员能够理解, 拆分消旋 dl-3-正丁苯酐所用的光学活性胺的光学纯度是决定拆分后得到的光活 3-正丁苯酐的光学纯度高低的一个主要因素。为了获得光学纯度较高的光学活性 3-正丁苯酐, 拆分时也应相应地采用具有较高光学纯度的光学活性胺。本发明中使用的光学活性胺的光学纯度一般在 98%ee 以上。

用结晶方法分离纯化制备单一的(-)-或(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与相应光学活性胺的非对映异构体盐, 选择以下极性有机溶剂作为重结晶的溶剂: 醇类如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等, 酮类如丙酮等, 酯类如乙酸乙酯等, 醚类如乙醚等, 氯代烷类如氯仿、二氯甲烷等, 芳香烃类如苯、甲苯等, 饱和烷烃如石油醚、正己烷、环己烷等, 或上述溶剂的混合体系, 或以上有机溶剂的含水体系。对于非对映异构体盐晶体的化学及光学纯度一般以测定其熔点和比旋光度来加以控制。



将纯化的单一(-)-或(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐水解, 可以采用酸性物质如浓或稀释的盐酸、硫酸等, 或用碱性物质如氢氧化钠、氢氧化钾等, 或强碱或强酸性的离子交换树脂。解离后酸化使(-)-或(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸重新环合成光学活性 3-正丁苯酞, 其酸化过程应控制在 pH1.0~4.0, 温度范围在 0~40℃。解离和酸化环合的过程所采用的溶剂可以为水, 醇类如甲醇、乙醇等, 或醇水混合物。

必要时可以用柱层析的方法纯化酸化后得到的光学活性 3-正丁苯酞, 以提高其化学纯度。

#### 实施例 1:

以(+)- $\alpha$ -苯乙胺为拆分试剂, 用消旋 dl-3-正丁苯酞制备(+)-3-正丁苯酞

将消旋 dl-3-正丁苯酞(自制, 化学纯度 $\geq 99\%$ ) 22.3g(0.117mol)溶于 50ml 甲醇(化学纯)中, 搅拌下加入氢氧化钠(化学纯) 8.0g/20ml 水溶液, 约 10~15 分钟加完, 加热使成均一溶液(约 1~2 小时), 继续在室温下搅拌 2 小时, 蒸除甲醇, 残余溶液中加入适量的蒸馏水稀释, 将体系冷却至 0℃ (-10~0℃) 以下, 强烈搅拌下用稀盐酸(化学纯, 5%)酸化, 维持体系内温在 -10~0℃, 调节 pH 值在 3.0~4.0, 用乙醚(化学纯)提取三次, 合并乙醚萃取液, 缓慢加入(+)- $\alpha$ -苯乙胺(化学纯度 $\geq 99\%$ , 旋光纯度 $\geq 98\%ee$ ) 14.1g(0.117mol), 保持在此低温下静置 5~10 分钟后体系中即有大量的白色针状晶体析出, 继续在室温下静置 5~10 小时, 过滤收集白色针状晶体, 母液保留以备下次拆分循环套用。收集的白色针状晶体以丙酮(化学纯)或乙酸乙酯(化学纯)重结晶两到三次, 浓度(晶体/溶剂, W/V)控制在 12g/100ml~16g/100ml 之间, 最佳为 15g/100ml, 最终得到单一的 (+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸 (+)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-PS) 10.1g, 收率 52.7%, m.p. 123~124℃,  $[\alpha]_D^{25} = +8.89^\circ$  ( $c=1.05$ , CH<sub>3</sub>OH)。元素分析, C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>, 计算值: C, 72.92%, N, 8.26%, H, 4.21%; 实验值: C, 73.30%, N, 8.21%, H, 4.28%。

911-PS:

IR(KBr)V<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>: 3386(-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1618, 1516, 1404(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR[90MHz, (CD<sub>3</sub>)CO,  $\delta_{ppm}$ ]: 0.80~1.00(m, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.20~1.52(m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.60~1.92(m, 5H, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>), 3.58(s, 1H, -OH), 4.50(dd, J=7.2Hz, 1H, -CH-NH<sub>2</sub>), 4.89(dd, J=3.4Hz, 7.2Hz, 1H, -CH-OH), 7.12~7.60(m, 8H, Ar-H), 7.72~7.88

(dd,  $J=1.8\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$ , 1H, Ar-H)

将所得白色针状结晶溶于约 5~10 倍体积的水中, 加入氢氧化钠 (化学纯, 2N) 溶液在室温下水解经重结晶分离纯化的单一非对映体盐, 用乙醚提取回收 (+)- $\alpha$ -苯乙胺 (旋光纯度  $\geq 98\%$ ), 母液在室温下用稀盐酸 (5%) 溶液中和至 pH1.0~2.0, 用乙醚提取分离析出的浅黄色油状物, 经干燥、过滤、浓缩后得到浅黄色油状物为 (+)-3-正丁苯酐, 重 5.4g, 收率 48.4%,  $[\alpha]_D = +65.17^\circ$  ( $c=2.44$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 2:

取消旋 dl-3-正丁苯酐 4.70g (24.7mmol) 按上述实施例 1 中方法以 (+)- $\alpha$ -苯乙胺 3.00g (24.8mmol) 拆分, 除下述条件或操作改变外, 其它同例 1。酸化前将体系冷却至  $-20\sim-10^\circ\text{C}$ , 酸化过程中保持体系内温在  $-20\sim-10^\circ\text{C}$  之间, 调节 pH 值为 2.0~3.0, 成盐后收集沉淀析出的白色晶体, 以丙酮重结晶两次, 最后得到单一的 (+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐 (911-PS) 1.96g, 收率 48%, m.p.  $123\sim124^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +8.87^\circ$  ( $c=1.03$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。经碱水解, 5% 稀盐酸酸化至 pH2.0~3.0, 最终得浅黄色油状物为 (+)-3-正丁苯酐, 重 1.10g, 收率 46.8%,  $[\alpha]_D = +64.52^\circ$  ( $c=2.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 3:

取消旋 dl-3-正丁苯酐 5.40g (28.4mmol) 按上述实施例 1 中方法以 (+)- $\alpha$ -苯乙胺 3.50g (28.9mmol) 拆分, 除下述条件或操作改变外, 其它同例 1。酸化前将体系冷却至  $0\sim10^\circ\text{C}$ , 酸化过程中保持体系内温在  $0\sim10^\circ\text{C}$  之间, 调节 pH 值为 4.0~5.0, 成盐后收集沉淀析出的白色晶体, 以丙酮重结晶两次, 最后得到单一的 (+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐 (911-PS) 2.37g, 收率 50.7%, m.p.  $123\sim124^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +8.81^\circ$  ( $c=1.10$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。经碱水解, 5% 稀盐酸酸化至 pH1.0~2.0, 最终得浅黄色油状物为 (+)-3-正丁苯酐, 重 1.33g, 收率 49.2%,  $[\alpha]_D = +65.79^\circ$  ( $c=2.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 4:

取消旋 dl-3-正丁苯酐 3.00g (15.8mmol) 按上述实施例 1 中方法以 (+)- $\alpha$ -苯乙胺 1.95g (16.1mmol) 拆分, 除下述条件或操作改变外, 其它同例 1。酸化前将体

系冷却至 10~20℃, 酸化过程中保持体系内温在 10~20℃之间, 调节 pH 值为 5.0~6.0, 成盐后收集沉淀析出的白色晶体, 以丙酮重结晶两次, 最后得到单一的 (+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-PS) 1.18g, 收率 45%, m.p. 122.5~124℃,  $[\alpha]_D^{25} = +8.84^\circ$  ( $c=1.07$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。经碱水解, 5%稀盐酸酸化 pH3.0~4.0, 最终得浅黄色油状物为(+)-3-正丁苯酐, 重 0.65g, 收率 43.3%,  $[\alpha]_D^{25} = +65.12^\circ$  ( $c=2.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 实施例 5:

以(-)- $\alpha$ -苯乙胺为拆分试剂, 用消旋 dl-3-正丁苯酐制备(-)-3-正丁苯酐

将消旋 dl-3-正丁苯酐(自制, 化学纯度 $\geq 99\%$ ) 24.3g(0.128mol)溶于 50ml 甲醇(化学纯)中, 搅拌下加入氢氧化钠(化学纯) 10.0g/20ml 水溶液, 约 10~15 分钟加完, 加热使成均一溶液(约 1~2 小时), 继续在室温下搅拌 2 小时, 蒸除甲醇, 残余溶液中加入适量的蒸馏水稀释, 将体系冷却至 0℃(-10~0℃)以下, 强烈搅拌下用稀盐酸(化学纯, 5%)酸化, 维持体系内温在-10~0℃, 调节 pH 在 3.0~4.0, 用乙醚(化学纯)提取三次, 合并乙醚萃取液, 缓慢加入(-)- $\alpha$ -苯乙胺(化学纯度 $\geq 99\%$ , 旋光纯度 $\geq 98\%ee$ ), 保持在此低温下静置 5~10 分钟后体系中即有大量的白色针状晶体析出, 继续在室温下静置 5~10 小时, 过滤收集白色针状晶体, 母液保留以备下次拆分循环套用。收集的白色针状晶体以丙酮(化学纯)或乙酸乙酯(化学纯)重结晶两到三次, 浓度(晶体/溶剂, W/V)控制在 12g/100ml~16g/100ml 之间, 最佳为 15g/100ml, 最终得到单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(-)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-NS) 11.4g, 收率 54.8%, m.p. 123~124℃,  $[\alpha]_D^{25} = -8.94^\circ$  ( $c=1.12$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。元素分析,  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ , 计算值: C, 72.92%, N, 8.26%, H, 4.21%; 实验值: C, 73.08%, N, 8.30%, H, 4.29%。

911-NS:

IR(KBr) $V_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 3411( $-\text{NH}_2$ ), 1641, 1566, 1517, 1392( $\text{NH}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR[90MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ]: 0.80~1.00(m, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.22~1.50(m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.64~1.88(m, 5H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 3.62(s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 4.56(dd,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}-\text{NH}_2$ ), 4.94(dd,  $J=3.4\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 7.14~7.66(m, 8H, Ar-H), 7.70~7.84(dd,  $J=1.8\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$ , 1H, Ar-H)

将所得白色针状结晶溶于约 5~10 倍体积水中，加入氢氧化钠（化学纯，2N）溶液在室温下水解经重结晶分离纯化的单一非对映体盐，用乙醚提取回收(-)-苯乙胺（旋光纯度 $\geq 98\%$ ），母液在室温下用稀盐酸溶液（5%）中和至 pH1.0~2.0，用乙醚提取分离析出的浅黄色油状物，经干燥、过滤、浓缩后得到浅黄色油状物为(-)-3-正丁苯酞，重 6.2g，收率 51%， $[\alpha]_D = -64.33^\circ$  ( $c=2.47$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 实施例 6:

取消旋 dl-3-正丁苯酞 5.30g(27.9mmol)按上述实施例 1 中方法以(-)- $\alpha$ -苯乙胺 3.40g (28.1mmol) 拆分，除下述条件或操作改变外，其它同例 1。酸化前将体系冷却至 10~20℃，酸化过程中保持体系内温在 10~20℃之间，调节 pH 值为 5.0~6.0，成盐后收集沉淀析出的白色晶体，以丙酮重结晶两次，最后得到单一的 (-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(-)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-NS) 1.98g，收率 43%，m.p. 122~123.5℃， $[\alpha]_D = -8.87^\circ$  ( $c=1.02$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。经碱水解，5%稀盐酸酸化至 pH3.0~4.0，最终得浅黄色油状物为(-)-3-正丁苯酞，重 1.11g，收率 41.5%， $[\alpha]_D = -63.25^\circ$  ( $c=2.38$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 实施例 7:

取消旋 dl-3-正丁苯酞 6.20g(32.6mmol)按上述实施例 1 中方法以(-)- $\alpha$ -苯乙胺 4.00g (33.0mmol) 拆分，除下述条件或操作改变外，其它同例 1。酸化前将体系冷却至 0° ~ 10℃，酸化过程中保持体系内温在 0° ~ 10℃之间，调节 pH 值为 4.0~5.0，成盐后收集沉淀析出的白色晶体，以丙酮重结晶两次，最后得到单一的 (-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(-)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-NS) 2.66g，收率 49%，m.p. 123~124℃， $[\alpha]_D = -9.07^\circ$  ( $c=1.10$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。经碱水解，5%稀盐酸酸化至 pH2.0~3.0，最终得浅黄色油状物为(-)-3-正丁苯酞，重 1.49g，收率 48.0%， $[\alpha]_D = -66.17^\circ$  ( $c=2.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 实施例 8:

取消旋 dl-3-正丁苯酞 4.40g(23.1mmol)按上述实施例 1 中方法以(-)- $\alpha$ -苯乙胺 2.80g (23.1mmol) 拆分，除下述条件或操作改变外，其它同例 1。酸化前将体系冷却至 -20~-10℃，酸化过程中保持体系内温在 -20~-10℃之间，调节 pH 值为

2.0~3.0, 成盐后收集沉淀析出的白色晶体, 以丙酮重结晶两次, 最后得到单一的 (-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(-)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-NS) 1.79g, 收率 47%, m.p. 123~124.5 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = -8.97^{\circ}$  ( $c=1.17$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). 经碱水解, 5%稀盐酸酸化至 pH1.0~2.0, 最终得浅黄色油状物为(-)-3-正丁苯酞, 重 1.00g, 收率 45.4%,  $[\alpha]_D = -65.36^{\circ}$  ( $c=2.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

需要说明的是上述操作同样用于拆分 3-正丁苯酞过量的对映体混合物。事实上在拆分操作过程中, 往往要涉及到利用拆分某一对映体后, 在结晶母液中含有的另一过量的对映体混合物来循环套用, 制备另一对映体 3-正丁苯酞。

#### 实施例 9:

以(-)- $\alpha$ -苯乙胺为拆分试剂, 用不等量 3-正丁苯酞混合物制备(-)-3-正丁苯酞  
由实施例 1 所遗之成盐母液经浓缩后得到的残余物, 室温下以 2N NaOH 溶液碱化 ( $\text{pH} \geq 10.0$ ) 分解, 用乙醚提取回收(+)- $\alpha$ -苯乙胺。其碱性母液在室温下以 5%稀盐酸中和至 pH 1.0~2.0, 用乙醚提取回收含有过量(-)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物, 浓缩后得混合物 12.8g, 测得其比旋光度为  $[\alpha]_D = -39.4^{\circ}$  ( $c=2.74$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 以文献报道的天然芹菜甲素为光学纯(-)-3-正丁苯酞 ( $[\alpha]_D = -61^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ )), 计算含有过量(-)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物的旋光纯度为 64.6%ee, 其中含有(-)-3-正丁苯酞 82.3%, 计 10.5g。

将此含有过量(-)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物 (化学纯度  $\geq 99\%$ ) 10.5g(0.055mol)溶于 50ml 甲醇 (化学纯) 中, 室温、搅拌下加入氢氧化钠 (化学纯) 4.0g/10ml 水溶液, 约 10~15 分钟加完, 加热使成均一溶液 (约 1~2 小时), 继续在室温下搅拌 2 小时, 蒸除甲醇, 残余溶液中加入适量的蒸馏水稀释, 将体系冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  以下 ( $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ ), 强烈搅拌下用稀盐酸 (化学纯, 5%) 酸化, 维持体系内温在  $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ , 调节 pH 在 3.0~4.0, 用乙醚 (化学纯) 提取三次, 合并乙醚萃取液, 缓慢加入(-)- $\alpha$ -苯乙胺 (化学纯度  $\geq 99\%$ , 旋光纯度  $\geq 98\%$ ee) 6.70g(0.055mol), 保持在此低温下静置 5~10 分钟后体系中即有大量的白色针状晶体析出, 继续在室温下静置 5~10 小时, 过滤收集白色针状晶体得 15.4g, 收率 84.6%, 以丙酮 (化学纯) 或乙酸乙酯 (化学纯) 重结晶两到三次, 浓度 (晶体/溶剂, W/V) 控制在 12g/100ml~16g/100ml 之间, 最佳为 15g/100ml, 得到单一的

(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(-)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-NS) 10.9g, 收率 59.9%, m.p. 123~124°C,  $[\alpha]_D^{25} = -9.04^\circ$  ( $c=1.09$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。将所得白色针状结晶溶于约 5~10 倍体积的水中, 室温下加入氢氧化钠(化学纯, 2N)溶液水解经纯化的单一非对映体盐, 用乙醚提取回收(-)- $\alpha$ -苯乙胺(旋光纯度 $\geq 98\%$ ee), 母液在室温下用稀盐酸(5%)溶液中和至 pH1.0~2.0, 用乙醚提取分离析出的浅黄色油状物, 经干燥、过滤、浓缩后得到浅黄色油状物为(-)-3-正丁苯酞, 重 5.60g, 收率 53.3%,  $[\alpha]_D^{25} = -63.74^\circ$  ( $c=2.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 实施例 10:

以(+)- $\alpha$ -苯乙胺为拆分试剂, 用不等量 3-正丁苯酞混合物制备(+)-3-正丁苯酞

由实施例 5 所遗之成盐母液经浓缩后得到的残余物, 室温下以 2N 氢氧化钠溶液碱化( $\text{pH} \geq 10.0$ )分解, 用乙醚提取回收(-)- $\alpha$ -苯乙胺。其碱性母液在室温下以 5%稀盐酸中和至 pH 1.0~2.0, 用乙醚提取回收含有过量(+)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物, 浓缩后得混合物 7.90g, 测得其比旋光度为 $[\alpha]_D^{25} = +33.4^\circ$  ( $c=1.89$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 以文献报道的天然芹菜甲素为光学纯(-)-3-正丁苯酞( $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )), 计算含有过量(+)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物的旋光纯度为 54.8%ee, 其中含有(+)-3-正丁苯酞 77.4%, 计 6.11g。

将此含有过量(+)-异构体的不等量 3-正丁苯酞混合物(化学纯度 $\geq 99\%$ )溶于 50ml 甲醇(化学纯)中, 室温、搅拌下加入氢氧化钠(化学纯) 4.0g/10ml 水溶液, 约 10~15 分钟加完, 加热使成均一溶液(约 1~2 小时), 继续在室温下搅拌 2 小时, 蒸除甲醇, 残余溶液中加入适量的蒸馏水稀释, 将体系冷却至 0°C 以下(-10~0°C), 强烈搅拌下用稀盐酸(化学纯, 5%)酸化, 维持体系内温在-10~0°C, 调节 pH 在 3.0~4.0, 用乙醚(化学纯)提取三次, 合并乙醚萃取液, 缓慢加入(+)- $\alpha$ -苯乙胺(化学纯度 $\geq 99\%$ , 旋光纯度 $\geq 98\%$ ee) 3.87g, 保持在此低温下静置 5~10 分钟后体系中即有大量的白色针状晶体析出, 继续在室温下静置 5~10 小时, 过滤收集白色针状晶体得 8.70g, 以丙酮(化学纯)或乙酸乙酯(化学纯)重结晶两到三次, 浓度(晶体/溶剂, W/V)控制在 12g/100ml~16g/100ml 之间, 最佳为 15g/100ml, 得到单一的 (+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐(911-PS) 5.85g, 收率 55.6%, m.p. 123~124°C,  $[\alpha]_D^{25} = +8.93^\circ$  ( $c=1.13$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。将所得白

色针状结晶溶于约 5~10 倍体积的水中，室温下加入氢氧化钠（化学纯，2N）溶液水解经纯化的单一非对映体盐，用乙醚提取回收(+) -  $\alpha$  - 苯乙胺（旋光纯度  $\geq 98\%ee$ ），母液在室温下用稀盐酸（5%）溶液中和至 pH1.0~2.0，用乙醚提取分离析出的浅黄色油状物，经干燥、过滤、浓缩后得到浅黄色油状物为(+) - 3-正丁苯酐，重 3.0g，收率 49.2%， $[\alpha]_D^{25} = +63.89^\circ$  ( $c=2.19$ ,  $CHCl_3$ )。

需要指出的是，本领域内的专业人员可以理解，适用于消旋 dl-3-正丁苯酐拆分操作中酸化时的温度、pH 值控制范围（温度， $-20\sim 20^\circ C$ ；pH 值 2.0~6.0），及对经重结晶纯化的单一非对映体盐水解后酸化使重新环合成光活 3-正丁苯酐是的温度、pH 值范围（温度， $0\sim 40^\circ C$ ；pH 值，1.0~4.0）同样可以应用于不等量 3-正丁苯酐混合物的拆分。

#### 实施例 11:

以辛可宁（Cinchonine）为拆分试剂来拆分消旋 dl-3-正丁苯酐

取消旋 dl-3-正丁苯酐 1.90g(0.01mol)按例 1 中所述的方法制备消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸，合并乙醚萃取液，经干燥、过滤后，在低温下减压蒸除溶剂，得到的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸固体残余物溶于无水乙醇中，加入辛可宁（Cinchonine）2.94g(0.01mol)，振荡使溶解，浓缩至小体积，室温静置至析出晶体，冷却，过滤收集析出的白色晶体，重结晶两次，得单一非对映异构体盐 1.08g，收率 43.0%，m.p.  $223\sim 225^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = -83.29^\circ$  ( $c=3.94$ , EtOH)。

所得白色晶体以氢氧化钠水溶液分解，过滤回收析出的辛可宁，母液以稀盐酸中和，用乙醚萃取重新环合的光学活性 3-正丁苯酐，得浅黄色油状物 0.37g，收率 38.9%， $[\alpha]_D^{25} = -48.49^\circ$  ( $c=1.37$ ,  $CHCl_3$ )。

#### 实施例 12:

以辛可尼定(Cinchonidine)为拆分试剂来拆分消旋 dl-3-正丁苯酐

取消旋 dl-3-正丁苯酐 1.90g(0.01mol)按例 1 中所述及的方法制备消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸，合并乙醚萃取液，经干燥、过滤后，在低温下减压蒸除溶剂，得到的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸固体残余物溶于无水乙醇中，加入辛可尼定（Cinchonidine）2.94g(0.01mol)，振荡使溶解，浓缩至小体积，室温静置至析出晶

体, 冷却, 过滤收集析出的白色晶体, 重结晶两次, 得单一非对映异构体盐 1.14g, 收率 45.4%, m.p. 186~189°C,  $[\alpha]_D^{25} = +138.06^\circ$  ( $c=2.89$ , EtOH).

所得白色晶体以氢氧化钠水溶液分解, 过滤回收析出的辛可尼定, 母液以稀盐酸中和, 用乙醚萃取重新环合的光学活性 3-正丁苯酐, 得浅黄色油状物 0.40g, 收率 42%,  $[\alpha]_D^{25} = +52.08^\circ$  ( $c=1.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 13:

以氯霉素碱[D-(-)-苏阿糖型-2-氨基-1-(对硝基苯基)-1,3-丙二醇]为拆分试剂来拆分消旋 dl-3-正丁苯酐

取消旋 dl-3-正丁苯酐 1.80g(0.0095mol)按例 1 中所述的方法制备消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸, 将溶解有氯霉素碱 2.00g(0.0094mol)的 10ml 乙醚溶液缓慢加入到含有 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸的乙醚萃取液中, 稍后体系中即有大量的白色针状结晶析出, 将晶体过滤收集, 重结晶三次(水/丙酮), 最后收集得白色针状结晶 1.04g, 收率 52.1%, m.p. 168~171°C,  $[\alpha]_D^{25} = -21.29^\circ$  ( $c=1.44$ , 95%EtOH).

所得白色针状结晶以氢氧化钠水溶液分解, 乙醚提取回收氯霉素碱, 母液以稀盐酸中和, 用乙醚萃取重新环合的光学活性 3-正丁苯酐, 得浅黄色油状物 0.43g, 收率 47.7%,  $[\alpha]_D^{25} = -57.93^\circ$  ( $c=1.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ )